Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

GLUCOSETOLERANZ, WACHSTUMSHORMON- UND INSULIN-SEKRETION UNTER ORALER KONTRAZEPTION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNELORE LANGBEHN
aus Celle

Marburg 1978

Druck: Druckerei Wenzel, Marburg

GLUCOSETOLERANZ, WACHSTUMSHORMON- UND INSULIN-SEKRETION UNTER ORALER KONTRAZEPTION

Annelore Langbehn

aus

Celle

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am:
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Priv. Doz. Dr. med. L. Hausmann
Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

GLUCOSETOLERANZ, WACHSTUMSHORMON- UND INSULIN-SEKRETION UNTER ORALER KONTRAZEPTION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNELORE LANGBEHN
aus Celle

Marburg 1978

Druck: Druckerei Wenzel, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

GLUCOSETOLERANZ, WACHSTUMSHORMON- UND INSULINSEKRETION UNTER ORALER KONTRAZEPTION

1. EINLEITUNG
1.1. Allgemeine Bemerkungen zur oralen Kontrazeption
1.2. Nebenwirkungen der hormonalen Kontrazeption
1.2.1. Thromboembolie und Ovulationshemmer
1.2.2. Leberschädigung und Ovulationshemmer
1.2.3. Fettstoffwechselstörungen und Ovulationshemmer
1.2.4. Glucosestoffwechselstörungen und Ovulationshemmer
1.3. Fragestellung

2. METHODE
2.1. Patientengut
2.2. Versuchsbedingungen
2.3. Labormethoden
2.3.1. Bestimmung der Blutglucose (GLU)
2.3.2. Bestimmung des immunologisch meßbaren Insulins (IMI)
2.3.3. Bestimmung von Wachstumshormon (STH)
2.4. Statistische Methoden

3. ERGEBNISSE
3.1. Nüchternblutzuckerwerte und Glucosetoleranz
3.2. Basale und reaktive Insulinsekretion
3.3. Wachstumshormonspiegel vor und nach oraler Glucosebelastung

4. DISKUSSION
4.1. Glucosetoleranz und Insulinsekretion unter oraler Kontrazeption
4.2. Einfluß von Östrogenen und Gestagenen auf die Insulinsekretion
4.3. Mechanismus der Wirkung auf den Glucosestoffwechsel
4.4. Folgerungen für die praktische Anwendung von Ovulationshemmern
5. ZUSAMMENFASSUNG
6. LITERATURVERZEICHNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0096

Glucosetoleranz, Wachstumshormon- und Insulinsekretion unter oraler Kontrazeption

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Bemerkungen zur oralen Kontrazeption

Im Jahre 1956 fand zum ersten Mal ein aus Progesteron und Oestrogenen zusammengesetztes Kontrazeptivum Anwendung, das von PINCUS und Mitarbeitern (1965) entwickelt worden war. Seitdem hat die " Pille " eine Bedeutung erlangt, die weit über das Gebiet der reinen Hormontherapie hinaus in das Gebiet der Bevölkerungspolitik, der Gesundheitsfürsorge sowie in den Bereich moralischer Anschauungen und der praktischen Lebensgestaltung hineinreicht.

Sie trägt zur Gleichberechtigung und Selbstbestimmung der Frau bei und gibt ihr das Gefühl, nicht mehr hilflos abhängig zu sein von den Funktionen der Fortpflanzung. Die " Pille " findet einen derartigen Anklang, daß immer mehr Stimmen laut werden, sie den Konsumenten rezeptfrei anzubieten.

Umfassende und langjährige Erfahrungen im Umgang mit oralen Antikonzeptiva zeigen, daß diese Präparate zwar sicher sind, was die Antikonzeption betrifft, aber im Hinblick auf die Nebenwirkungen keineswegs immer als ideal anzusehen sind.

Die oestrogene- oder gestagene Potenz jeweils eines Milligramms dieser Substanz hängt wesentlich von ihrer chemischen Struktur ab: so ist zum Beispiel ein Gramm Norgestrel in Menses-Delay-Test zehn mal stärker als ein Milligramm Noresthisteron. Es reichen weit geringere Dosen Gestagen, als sie jetzt in handelsüblichen

Ovulationshemmern verwendet werden, zur Kontrazeption aus. Bedauerlicherweise nehmen aber unterhalb eines bestimmten Dosisbereiches die Nebenwirkungen wieder erheblich zu. Außerdem ist ein bestimmter Sicherheitsfaktor (Überdosierung) zu fordern, um unterschiedliches Gewicht der Frauen, verschiedene Resorptionsverhältnisse, individuelle Ansprechbarkeit, Vergessen der Einnahme u.a. innerhalb gewisser Grenzen aufzufangen (BREHM, 1970).

Im Handel sind zur Zeit folgende Arten von oralen Antikonzeptiva:
1-Phasenpräparat, wobei in den 21 Dragees ein gleichbleibendes Gemisch aus Oestrogen und Gestagen enthalten ist.
2-Phasenpräparate, wobei in den ersten 16 Dragees weniger Gestagen enthalten ist als in den 7 folgenden. Um ein Vergessen der Einnahme zu verhindern, werden bei einigen Präparaten die letzten Zyklustage durch " Placebos " überbrückt.

1.2. Nebenwirkungen der oralen Kontrazeption

Die Veränderungen, die eine Gravidität im Organismus der Frau hervorruft, sind häufig tiefgreifender als diejenigen, die durch orale Antikonzeptiva bewirkt werden. Trotzdem besteht bei ihrer Anwendung insbesondere bei einem gefährdeten Personenkreis, wie Diabetikern, Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen, Leberschäden und Hyperlipidämien ein Risiko, das sich jedoch beherrschen läßt, wenn entsprechende Kontrolluntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden. Bei einer Verschlechterung der untersuchten Parametern ist dann

gegebenenfalls die Einnahme des Antikonzeptivums auszusetzen.

1.2.1. Thromboembolie und Ovulationshemmer

Zur Beurteilung des Thromboembolierisikos liegen größere statistische und experimentelle Untersuchungen vor. Nach PINCUS (1965), den Untersuchungen der FDA (= Food and Drug Administration) (1963), sowie KIRSCHHOFF und HALLER (1964) besteht bei Anwendung oraler Antikonzeptiva ein erhöhtes Thromboembolierisiko.

Zu gleichen Ergebnissen kam das Comittee on the safety of drugs. Danach wird die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Lungenembolie oder einer tödlichen cerebralen Thrombose durch orale Antikonzeptiva um das 7- bis 8-fache gesteigert. Ähnliches gilt für Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen ohne letalen Ausgang. Hier beträgt die Risikowahrscheinlichkeit bei oraler Antikonzeption 1 : 2000, jedoch nur 1 : 20 000 bei der Kontrollgruppe, die keine Antikonzeptiva einnahm.

Nach den Empfehlungen des Comittees on the safety of drugs wäre mit einer Verminderung des Thromboembolierisikos zu rechnen, wenn nur noch Ovulationshemmer mit nicht mehr als 50 gamma Oestrogen / Tag angewendet würden.

Zur Klärung des Thromborisikos liegen außer statistischen auch experimentelle Untersuchungen vor und zwar über die Gefäßwandschädigungen, Veränderungen der Hämodynamik und Veränderungen der Blutzusammensetzung.

Nach HALLER (1965) verändert sich unter dem Einfluß

oraler Antikonzeptiva weder die Gefäßpermeabilität noch die Thrombozytenzahl. Daneben beschreibt PIENKY (1968) eine Häufung abnormer Plättchenaggregationen. Nach BREDDIN (1967) ist dies ein Zeichen von Gefäßwandschwächen und deutet auf eine eventuelle Thrombosegefahr hin.

GOODRICH und WOOD (1964) fanden in der Gravidität und bei Anwendung von Ovulationshemmern eine signifikante Abnahme des Venentonus, eine Zunahme der Dehnbarkeit und eine Zunahme des Venendrucks, sowie eine Verlangsamung der venösen Strömungsgeschwindigkeit. Eine Steigerung des Minutenvolumens und eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität und eine Abnahme der Kreislaufzeit sah BREHM (1964) unter dem Einfluß oraler Kontrazeptiva. Damit wird die erhöhte Koagulabilität kompensiert, was eher im Sinne einer thrombosehemmenden Tendenz zu werten ist.

Fasst man die Ergebnisse aus der Literatur zusammen, ergeben sich Veränderungen, wie man sie prinzipiell auch in der Gravidität kennt. Entgegen einer weit verbreiteten Meinung besteht während der Gravidität zumindest in den ersten zwei Dritteln keine erhöhte Thrombosegefahr. Erst gegen Ende der Gravidität, besonders aber post partum kommt es zu der signifikant erhöhten Thromboembolierate. Es müssen also post partum weitere Faktoren hinzukommen.

Überträgt man diese Vorstellung auf die Veränderungen, die durch Ovulationshemmer hervorgerufen werden, dann besteht bei der Anwendung dieser Mittel insgesamt nur ein gering erhöhtes Thromboserisiko.

1.2.2. Leberschädigung und Ovulationshemmer

Zur Frage einer möglichen Leberschädigung durch orale Antikonzeptiva liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Umfassende Übersichtsarbeiten finden sich bei DÖLLE (1970), OCKNER und DAVIDSON (1967), WILBERT (1969), sowie SABEL und KIRK (1968).

Es wird von mehr als 40 Fällen mit cholostatischem Ikterus mit Bilirubinwerten um 3 - 10 mg% berichtet. Alle Patientinnen klagten über Anorexie, Mattigkeit, Erbrechen und Juckreiz, bevor pathologische Befunde festgestellt wurden.

Übelkeit und anfängliches Erbrechen allein seien unbedeutend. Ein vorübergehender Anstieg des Serum-Bilirubin sei ebenfalls unwesentlich und würde häufiger beobachtet. Sehr häufig fand man eine leicht vermehrte Retention des Bromsulfaleins und zwar 6 - 48% je nach Autor.

Gelegentlich kommt es außerdem zu einem Anstieg der SGOT bis 110 E und der SGPT bis 1600 E. Die Serum-Spiegel der alkalischen Phosphatase sind sehr variabel.

Histologische Untersuchungen von Leberbiopsiematerial zeigten, daß orale Antikonzeptiva eine intrahepatische Cholostase mit geringgradiger hepatozelluärer Degeneration verursachen können.

Die Leberfunktion wird unter dem Einfluß oraler Antikonzeptiva ähnlich wie in der Gravidität verändert. Nach Absetzen der Medikation kommt es meistens zu einer Normalisierung aller pathologischen Werte.

Als absolute Kontraindikation für die nachfolgende Anwendung oraler Antikonzeptiva sehen OCKNER und Mitarbeiter (1967) einen vorher aufgetretenen Schwangerschaftsikterus an wegen der Gefahr eines erneuten Auftretens eines Ikterus bei Einnahme dieser Mittel.

Nach Empfehlungen der American Medical Association und der Weltgesundheitsorganisation sind diese Mittel kontraindiziert bei Patientinnen mit einer entsprechenden Anamnese, einem Leberleiden oder Leberfunktionsstörungen, da diese dadurch verschlimmert werden können.

1.2.3. Fettstoffwechselstörungen und Ovulationshemmer

Vor der Menopause neigen Frauen nur wenig zum Herzinfarkt. Bekommen jüngere Frauen eine Coronarsklerose, so liegt fast immer eine Fettstoffwechselstörung, eine Hypertonie oder ein anderer cardio-vasculärer Risikofaktor vor.
Eine Beeinflussung der Serum-Lipidspiegel und der Lipoproteine durch Geschlechtshormone, Gravidität oder Kastration ist seit langem bekannt. Somit überrascht es auch nicht, daß bei der Anwendung von oralen Antikonzeptiva Veränderungen der Serum-Lipide und der Lipoproteine zu finden sind.

Einen Anstieg der Triglyceride, des Gesamtcholesterin und der low-density- und der very-low-density Lipoproteine im Plasma beschrieben WYNN und DOAR (1966) .

Ebenfalls einen Anstieg der freien Fettsäure sahen JAVIER und Mitarbeiter (1966).

CAROL und HEMPEL (1970) fanden bei einer Gruppe von 48 Frauen gegenüber einer Kontrollgruppe von 19 Frauen nach Einnahme von Oviston® einen Anstieg des Gesamtcholesterins und des Lipid-Phosphors, während sich für das freie Cholesterin kein signifikanter Anstieg ergab.
Bei 6 Frauen wurde über mehrere Zyklen der Serum-Lipidspiegel kontrolliert und ein Anstieg der Phospholipide erkannt,

während bei 8 Frauen, die nur über 25 Tage 0,1 mg Mestranol bekamen, keinerlei Anstieg zu erkennen war. Das spricht dafür, daß der charakteristische Anstieg der Phospholipide und des Gesamtcholesterins erst nach dem 2. und 3. Zyklus erfolgt.

Bei KAFFARNIK und Mitarbeiter (1970) wurde eine Gruppe von 13 Frauen untersucht. Hierbei zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Triglyceride und des Gesamtcholesterins gegenüber dem Ausgangswert. Die Phosphatide ließen am Anfang und in der Mitte des Zyklus eine Erhöhung erkennen. Die freien Fettsäuren zeigten am Ende des Zyklus eine Tendenz zur Erniedrigung.

Die Verschiedenheit der Ergebnisse bei den angeführten Arbeitsgruppen liegt zum Teil an der Verschiedenheit der Versuchsanordnung, vor allem wohl aber an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate.

1.2.4. Glucosestoffwechsel und Ovulationshemmer

Die Wirkung von Kombinationspräparaten auf die Höhe des Nüchternblutzuckers ist von zahlreichen Autoren untersucht worden. GERSHBERG und Mitarbeiter (1968) fanden zum Beispiel bei 10 % der Frauen, die Enovid® nahmen, erhöhte Nüchternblutzuckerwerten. DI-PAOLA und Mitarbeiter (1968) sahen ebenfalls erhöhte Blutzuckerwerten. Andere Autoren konnten die Veränderungen des Blutzuckers unter Kombinationspräparaten nicht bestätigen (PETERSON, 1966, SPELLACY, 1969, STARUP, 1968). Bei Sequentialpräparaten sah die Mehrzahl der Untersuchungen unauffällige Nüchternblutzuckerwerte (HAMMERSTEIN, 1971, YEN, 1968).

Zu beachten ist dabei, daß nur wenige Autoren über relativ kurze Zeit den Einfluß von hormonal wirksamen Kontrazeptiva auf die Blutzuckerwerte untersuchten.

Nach oraler Glucosebelastung fanden WYNN und Mitarbeiter (1966) bei 105 Frauen, die unterschiedliche Kombinationspräparate nahmen, in einem hohen Prozentsatz pathologische Blutglucosewerte. PEHRSON (1970), der 7 Frauen über 10 Monate ANOVLAR^{R} gab, sah im oralen Glucosetoleranztest keine Auffälligkeiten. Zahlreiche andere Autoren bestätigen aber die Untersuchungsergebnisse von WYNN und Mitarbeitern (1966).

Auch bei der Verwendung von Sequentialpräparaten (Kombiquenz ^{R}) fand sich im oralen Glucosetoleranztest eine pathologische Stoffwechsellage (BECK und WELLS, 1968).

Nur wenige Autoren bestimmten nach Einnahme von Ovulationshemmern die Insulinspiegel im Serum. Sie stimmen im wesentlichen darin überein, daß Ovulationshemmer zu erhöhten Insulinwerten im Serum führten. Bei Kombinationspräparaten, deren Gestagenanteil aus einem Progesteronderivat besteht, und bei Sequentialpräparaten wurde dieser Effekt seltener beobachtet (SPELLACY, 1969, STARUP, 1968).

Bestimmungen der Wachstumshormonspiegel (STH) sind ausführlicher nur von SPELLACY und Mitarbeitern (1970, 1972) durchgeführt worden. Diese Autoren sehen im Wachstumshormon einen Insulinantagonisten, der unter Anwendung antikonzeptioneller Steroiden im Serum erhöht zu beobachten ist.

1.3. Fragestellung

Die kurze Literaturübersicht über die Nebenwirkungen der antikonzeptionellen Steroide zeigt, daß die Untersuchungsergebnisse außerordentlich divergieren und vermutete Nebenwirkungen nur schwer zu belegen sind. Besonders bei dem Einfluß auf den Glucosestoffwechsel ist es bisher ungeklärt, ob den Ovulationshemmern ein " diabetogener Effekt " zukommt. Die folgende Untersuchung befaßt sich mit der Glucosetoleranz, der Wachstumshormon- und Insulinsekretion vor und nach 3-monatiger Anwendung eines niedrig dosierten Äthinylöstradiol-Norgestrel- Gemischs (Sequilar ^{R}). Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führt die kurzfristige Anwendung eines antikonzeptionellen Steroids bei der stoffwechselgesunden Frau zu einer Erhöhung der Nüchternblutzuckerwerte ?

2. Ist unter mehrmonatiger Anwendung eines Äthinyl-Norgestrel-Gemischs die Glucosetoleranz beeinträchtigt ?

3. Findet sich unter hormonaler Kontrazeption eine veränderte basale und reaktive Insulinsekretion ?

4. Hat dieses Gemisch zur Empfängnisverhütung Einfluß auf die Sekretion von Wachstumshormon ?

2. METHODEN

2.1. Patientengut

Für die vorgesehenen Untersuchungen wurden 12 ambulante Patientinnen der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg ausgewählt. Diese Frauen hatten ein mittleres Alter von 23,7 Jahren. Sie wiesen ein normales Körpergewicht auf: das Gewicht lag zwischen 90 und 110 % nach dem BROCA-Index (Körpergröße in cm - 100 = kg = Normalgewicht). Familienanamnestisch war bei diesen jungen Frauen weder eine Fettstoffwechsel- noch Zuckerstoffwechselstörung bekannt.

Laborchemisch wiesen die Probandinnen keinen erhöhten Nüchternblutzuckerwert und keine pathologische Glucosetoleranz im oralen Glucosebelastungstest auf. Die Serum-Lipide (Cholesterin, Triglyceride) lagen ebenfalls im Normbereich.

2.2. Versuchsbedingungen

Vor und nach 3-monatiger Anwendung von Sequilar ^{R} wurde eine orale Glucosebelastung durchgeführt. Bei Sequilar ^{R} handelt es sich um ein relativ niedrig dosiertes Östrogen-Gestagen-Gemisch. Die Kalendarpackung enthält 11 weiße Dragees zu je 0,05 mg D-Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstradiol sowie 10 orangenfarbige Dragees zu je 0,0125 mg D-Norgestrel und 0,05 mg Äthinylöstradiol. Der orale Glucosetoleranztest (OGGT) wurde jeweils am 25. Zyklustag etwa gegen 9 Uhr morgens durchgeführt (siehe Tabelle 1). Die Patientinnen hatten sich

3 Tage vorher kohlenhydratreich ernährt, d.h. sie hatten bei der täglichen Nahrungsaufnahme mehr als 250 g Kohlenhydrate zu sich genommen. Zur oralen Belastung wurden 400 ml eines Glucoseäquivalents (Dextro-O GT ^{R}) verwandt. Blut wurde venös vor und 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach oraler Belastung venös zur Bestimmung von Glucose, Insulin und Wachstumshormon entnommen. Der Blutzucker wurde sogleich bestimmt, die Serumproben für die Insulin- und Wachstumshormon-Messung wurden tiefgefroren.

2.3. Labormethoden

2.3.1. Bestimmung der Blutglucose (GLU)

Die Blutglucose wurde nach der GOD-Peridmethode (Glucoseoxydase - Perid) in modifizierter Form nach WERNER, W. et al. (1970) im venösen Vollblut nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure bestimmt.

Lösungen: Biochemica Test Combination
Fa. Boehringer Mannheim GmbH

Konzentration der Lösung. 1 (Standard) :
9,1 mg Glucose /
100 ml aqua bidest

Konzentration der Lösung. 2 :
100 ml Phosphatpuffer, pH = 7,0
20 µg POD / ml ;
100 µg POD / ml ;
1 mg ABTS / ml

VERSUCHSANORDNUNG

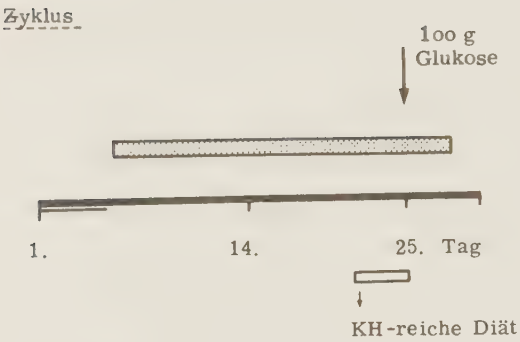


Tabelle 1: Anordnung bei der Untersuchung des Einflusses von Ovulationshemmern auf die Glucosetoleranz, Wachstumshormon- und Insulinsekretion.
(Die schraffierte Fläche gibt den Zeitraum an, in dem das Steroidpräparat angewandt wurde).

Prinzip: Die Glucose wird durch das Enzym Glucose-oxydase zu Glukonolacton oxydiert. Dieses geht in wässriger Lösung in

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{GOD}} H_2O_2 + \text{Glukonsäure über.}$$

Das dabei freiwerdende Wasserstoffsuperoxyd dehydriert in Anwesenheit von Peroxydase ein chromogenes System, bestehend aus ABTS, wobei sich eine grün-bläuliche Farbe bildet:

$$H_2O_2 + \text{ABTS} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Farbstoff} + H_2O$$

Die Stärke der Farbbildung steht in direkter Proportion zur Glucose, die im registrierenden Photometer Eppendorf bei einer Wellenlänge von = 436 nm, einer Schichtdicke von d = 1 cm und 25° C gemessen wurde.

Testansatz:

	Leerwert	Standard	Probe
Bidest. Wasser	0,1 ml	-------	-----
Lösung 1	------	0,1 ml	-----
Überstand n.Enteiw.	------	-------	0,1 ml
Lösung 2	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

Nach 25 Minuten wurde die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und die Extinktion des Standards ($E_{Standard}$) gegen den Leerwert gemessen. Die Berechnung der Konzentration C des Blutzuckers im Blut erfolgte nach folgender Formel:

$$C = 100 \cdot \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad (\text{mg} / 100\ \text{ml})$$

2.3.2. Bestimmung des immunologisch meßbaren Insulins (IMI)

Prinzip der Methode:

Diese Methode lehnt sich an ein ursprünglich von YALOW und BERSON (1959) beschriebenes Verfahren an, das durch HALES und RANDLE (1963) vereinfacht wurde:

Insulin läßt sich durch radioaktives Jod (^{131}Jod o. ^{125}Jod) markieren. Das Jod lagert sich dabei bevorzugt an Thyosinreste aber auch an die Phenylalaninreste des Insulins an. Durch diese geringen Veränderungen werden die Antigenwirkung und die biologische Aktivität des Insulins nicht wesentlich beeinflußt, zumindest wenn nicht mehr als 1 oder 2 Jodatome pro Molekül Insulin gelagert werden.

Wenn man eine genau definierte Menge von Insulinantikörpern mit einer ebenfalls genau definierten Menge von markiertem Insulin versetzt, bildet sich in entsprechendem Verhältnis ein Komplex aus markiertem Insulin und Insulinantikörpern. Dabei handelt es sich um eine nicht sehr feste noch dissoziierende Verbindung. Durch anschließend hinzugefügtes nicht markiertes Insulin oder insulinhaltiges Serum (Probe) wird markiertes Insulin aus der Antikörperbindung verdrängt (s. Abb. 1). Die Menge des aus dem Antikörperkomplex verdrängten markierten Insulins ist ein Maß für das zugesetzte nicht markierte Insulin; man muß nun noch den Antikörperkomplex vom freien Insulin trennen. Dies wird durch einen in IBR (Insulin - Bindungs- Reagenz) enthaltenen zweiten unspezifischen präzipitierenden Antikörper gegen Serumglobulin, der den Insulin-Insulinantikörperkomplex

der x-Achse eingetragen werden, auf der y-Achse die diesen Werten entsprechenden, bei der Radioaktivitätsmessung ermittelten Werte eingetragen. Die Konzentration der unbekannten Proben können nun an der durch die Meßpunkte festgelegten Hyperbel abgelesen werden (Abb. 3).

2.3.3. Bestimmung von Wachstumshormon (STH)

Das Wachstumshormon (STH) wurde mit der Doppelantikörpermethode nach MORGAN und Mitarbeiter (1966) und MOLINETTI und Mitarbeiter (1969) bestimmt. Zur Messung wurde der kommerziell erhältliche Kit der Firma Sorin (Isotopendienst - West, Frankfurt) verwandt.

Auf die Einzelheiten der von uns verwandte Meßmethode soll hier nicht eingegangen werden, da das Prinzip einer radioimmunologischen Bestimmung mit einer Doppelantikörpermethode und die Durchführung eines solchen Verfahrens bereits anhand der Insulinbestimmung exemplarisch dargestellt wurde.

2.4. Statistische Methoden

Zur Ermittlung der statistischen Werte wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

a. Berechnung des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichungen

$$\alpha = \frac{1}{n} \cdot \sum_{1}^{n} \cdot x_1$$

α = Mittelwert

σ = Standardabweichung

x = Nennwert

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{1}^{n} (d - x_1)^2}{n - 1}}$$

b. Vergleich zweier Mittelwerte:

t = Test für zwei Stichproben

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s\sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}$$

c. Nach den Signifikanzschranken der Student-Verteilung liegt eine Signifikanz dann vor, wenn

$\alpha \leq 5{,}0$ (x)

$\alpha \leq 0{,}5$ (xx)

ist.

RADIOIMMUNOLOGISCHE INSULINBESTIMMUNG

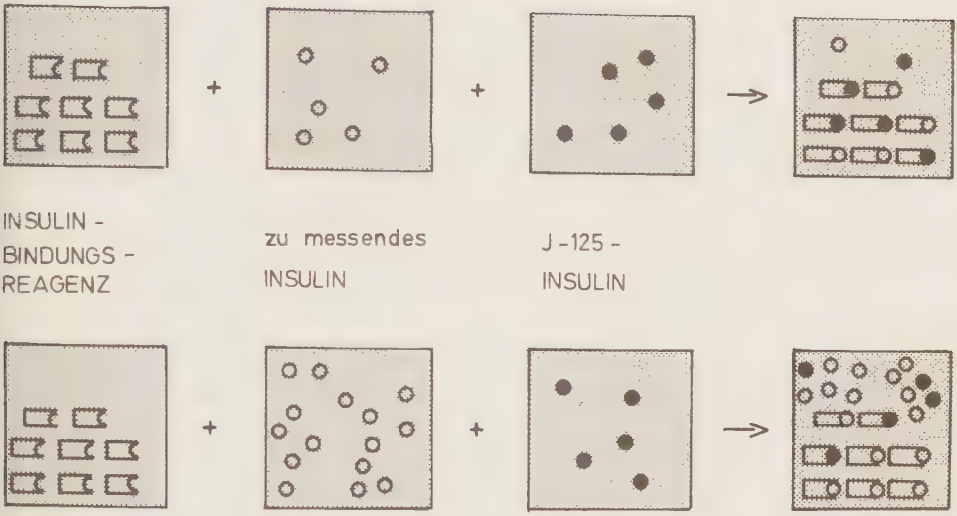


Abbildung 1: Prinzip der radioimmunologischen Insulinbestimmung.

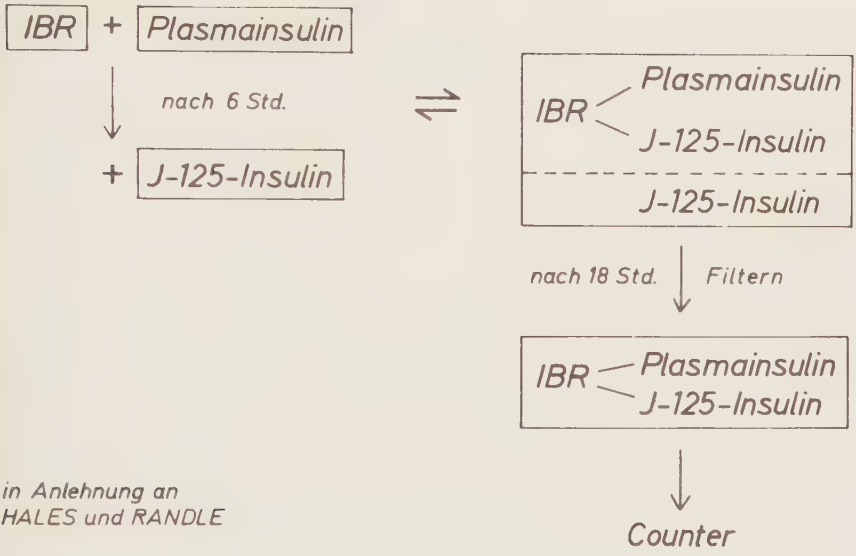
ausfällt, erreicht. Das Präzipitat wird dann z.B. durch Filtration von dem freibleibenden Insulin getrennt und seine Radioaktivität (s. Abb. 2) gemessen. Die Verminderung der Radioaktivität des abfiltrierten Niederschlages (Insulin-Insulinantikörperkomplex und Antikörper gegen Seruminsulin) ist ein Maß für das zu bestimmende Insulin, da dieses das markierte Insulin aus seinem Antigen-Antikörperkomplex verdrängt hat. (FÖRSTER et al., QUABBE, H.J., HAUSMANN, L., MELANI et al.). In unserem Test wurde das Seruminsulin bestimmt mit einem " Insulin Immuno-assay Kit" (The Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England), die ein durch einen zweiten Antikörper gefälltes Insulin-Bindungsreagenz (IBR), radiomarkiertes Insulin und standardisiertes Humaninsulin enthält.

Vorgehen bei der Insulinbestimmung (s. Abb. 2)

1. Reagenzien:
   a) Insulin-Bindungsreagenz (IBR)
   b) ^{125}Jod - Insulin (Fa. Radiochemical Centre)
   c) Deionisiertes Wasser
   d) Puffer A
   e) Puffer B
   f) Puffer C

2. Arbeitsgänge
   a) Herstellung der Pufferlösungen

IMMUNOLOGISCHE INSULINBESTIMMUNG



in Anlehnung an
HALES und RANDLE

Abbildung 2: Vorgehen bei der radioimmunologischen Insulinbestimmung.

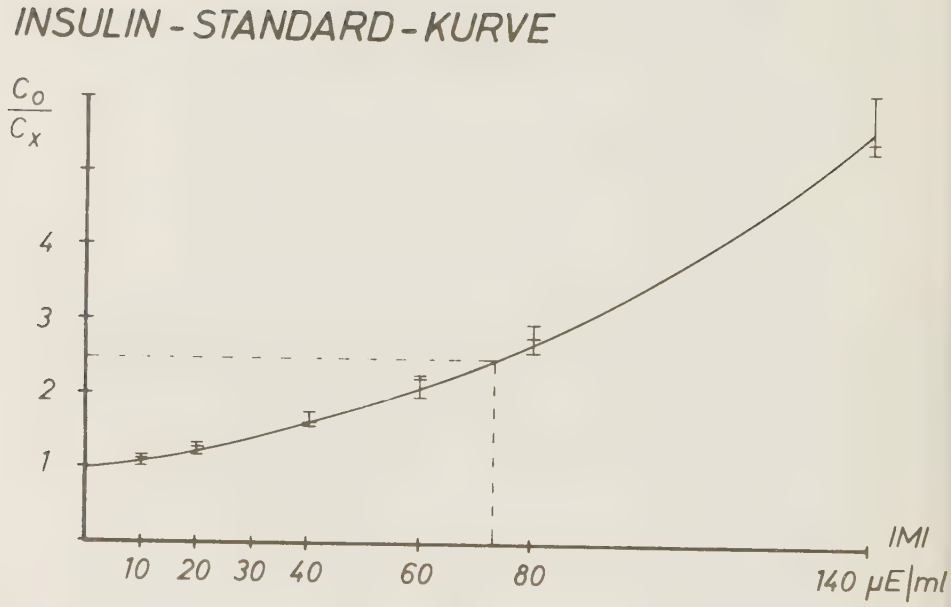


Abbildung 3: Insulinstandardkurve zur Berechnung der Meßproben

Puffer A

Der Puffer A wird zur Verdünnung des Antiserums und des ^{125}Jod-Insulins benötigt und besteht aus:

$Na\ H_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$ ---------- 6,2 g

Natriumäthylmercurithiosalicylat ------- 0,25 g
(Thiomersalat)

Rinderalbuminpulver, reinst ---------- 5,0 g
(Fa. Behring)

Deionisertes Wasser ---------- ad 1000,0 ml

Beide Salze werden einzeln gelöst, das Albumin oben aufgegeben. Mit ca. 20 ml 2n NaOH auf pH 7,4 einstellen. Aufbewahrung bei 2° - 4°C.

Puffer B

Der Puffer B dient zur Verdünnung des Insulinstandards und der Serumproben und enthält:

NaCl ---------- 9,0 g

Puffer A ---------- ad 1000,0 ml

Aufbewahrung bei 2° - 4° C.

Puffer C

Dieser Puffer mit hoher Eiweißkonzentration dient der Waschung des Antikörperpräzipitats und besteht aus:

Rinderalbuminpulver ---------- 39,0 g
(Fa. Serva)

Puffer A ---------- ad 1000,0 ml

Der Puffer wird in Polyäthylenflaschen in 200 ml - Portionen bis zum Gebrauch eingefroren.

b) Herstellung der Insulinstandardlösungen

Humaninsulin (gewöhnlich ca. 2 µ E, z.B. 1,92 µ E)
wird in 2 - 3 ml Puffer gelöst und mit Puffer B auf 10 ml aufgefüllt. Die Lösung wird in einem Eisbecher aufbewahrt.

Mit 1 ml Enzympipetten werden folgende Mengen in einen 5 ml Erlenmeierkolben pipettiert und mit Puffer B bis zur Marke (5 ml) aufgefüllt.

1.	0,25 ml,	entsprechen ca.	10 µ E/ml
2.	0,50 ml,	"	20 µ E/ml
3.	0,75 ml,	"	30 µ E/ml
4.	1,00 ml,	"	40 µ E/ml
5.	1,50 ml,	"	60 µ E/ml
6.	2,00 ml,	"	80 µ E/ml
7.	3,50 ml,	"	140 µ E/ml

Die Aufbewahrung dieser Lösungen erfolgt in einer mit Eis gefüllten Plastikwanne.

c) Insulin-Bindungs-Reagenz (IBR)

Das gefriergetrocknete Gemisch wird in einem Erlenmeierkolben mit 6 ml Aqua bidest. gelöst.

d) Regalständer mit 100 durchnumerierten Eppendorfgefäßen:

100 %	1 - 2	100 µl ^{125}J-Insulin+ Filterpapier
LW (Waschwert)	3 - 6	100 µl Puffer A
		100 µl Puffer B
		100 µl ^{125}J-Insulin

oW (Zerowert)	7 - 10	100 µl Puffer B 100 µl IBR 100 µl ^{125}J-Insulin
Standards		
1.	11 - 13	100 µl Standardlösung
2.	14 - 16	100 µl "
3.	17 - 19	100 µl "
	u. s. w.	
Kontrollwerte	37 - 39	100 µl bekanntes Serum
Meßwerte	40 - 41	100 µl zu messendes Serum

Es werden für jede Probe zu messendes Serum 3-fach Bestimmungen durchgeführt.

e) 100 µl IBR werden mit automatischer Pipette in alle Eppendorfgefäße gegeben (Ausnahmen: 100 % und LW)

f) 100 µl Standardlösung bzw. zu messendes Serum werden mit automatischer Pipette in die Eppendorfgefäße gegeben.
In LW und OW die entsprechenden Puffer (Einzelheiten siehe Ansatz (Punkt d). Die Gefäße werden verschlossen und 6 Std. im Kühlschrank bei 2° C - 4° C aufbewahrt.

g) ^{125}Jod-Insulin wird mit Puffer A im Verhältnis 1 : 8 verdünnt.

z.B. 1,5 ml ^{125}Jod-Insulin : 10,5 ml Puffer A

h) 100 µl dieser Lösung wird mit automatischer Pipette in alle Eppendorfgefäße gegeben. Die Gefäße werden verschlossen und für 18 Std. im Kühlschrank bei 2° - 4°C inkubiert.

i) Filtration

Zur Gewinnung der Präzipitate aus den Eppendorfgefäßen bedient man sich der Mikrofiltration des Inhaltes durch einen Millipore-Zellulose-Acetat-Filter. Das Filtriergerät (Vakuumflasche) mit Milliporefilterträger wird an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

Das Filterpapier wird in Puffer C (Petrischale in Eisbad) eingeweicht, dann mit feiner Pinzette auf den Filterträger gelegt. Mit einer Ansaugpipette gibt man die Lösung aus den Reaktionsgefäßen auf das Filterpapier und wäscht zweimal mit je 1 ml Puffer C nach (Puffer C in Eisbad). Das Filterpapier wird mit einer spitz gebogenen Pinzette abgehoben, zweimal gefaltet und in die entsprechenden Zählröhrchen gegeben.

3. Radioaktivitätsmessung:

Die Radioaktivitätsmessung der Filter erfolgt in einem Flüssigkeits-Szintillationszähler.

4. Berechnung der Ergebnisse:

Zählrate pro 2 Min., Subtraktion des Nulleffektes (Background) und Errechnung des Mittelwertes aus den Dreifachbestimmungen. In ein Koordinatensystem werden für jede der Standardinsulinkonzentrationen, die auf

3. ERGEBNISSE

Die vor und nach 3-monatiger Anwendung von Äthinylöstradiol-Norgestrel (Sequilar R) erhobenen Werte für Glucose (GLU), Insulin (IMI) und Wachstumshormon (STH) unter oraler Glucosebelastung sind in den Tabellen 2 - 4 dargestellt. Aus diesen Zusammenstellungen sind gleichzeitig die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die einzelnen Parameter zu erkennen. Die Insulinsekretion (Mittelwerte mit Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung vor und nach 3-monatiger Anwendung von Seqular R wurde in der Abbildung 4 graphisch dargestellt. Weiterhin wurden die Flächen aus den jeweiligen Zeitpunkten der Blutentnahme und den dazugehörigen Werten berechnet. Diese Integralflächen unter oraler Glucosebelastung wurden für den Blutzucker, das Serum-Insulin und das Wachstumshormon berechnet und in Abbildung 5 dargestellt.

Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erhoben:

3.1. Nüchternblutzucker und Glucosetoleranz

Vor Anwendung des Ovulationshemmer liegen die Nüchternblutzuckerwerte im Mittel bei 68,8 mg/100 ml, danach bei 62,2 ml/100 ml (Tabelle 2). Gegenüber der Ausgangssituation lassen sich also bei den Nüchternblutzuckerwerten keine Unterschiede erkennen. Auch nach oraler Stimulation mit 100 g Traubenzucker zeigen die Werte vor und nach Sequilar R keine signifikanten Abweichungen.

Pat. Nr.		0	30	60	120	180	240	min
1	vor	85	90	100	92	100	95	mg/100 ml
	nach	70	118	92	82	72	70	
2	vor	78	154	140	117	114	98	
	nach	60	150	163	114	68	78	
3	vor	60	108	82	70	50	50	
	nach	74	162	125	120	85	72	
4	vor	65	96	68	58	70	60	
	nach	52	110	96	98	88	73	
5	vor	70	76	84	62	70	58	
	nach	70	108	100	90	96	94	
6	vor	58	122	130	110	102	45	
	nach	67	114	85	77	75	71	
7	vor	90	130	115	95	70	74	
	nach	63	122	78	65	50	63	
8	vor	80	170	148	128	120	98	
	nach	60	120	102	100	80	84	
9	vor	60	110	120	90	78	72	
	nach	54	103	107	87	77	66	
10	vor	60	110	90	60	58	54	
	nach	58	104	82	50	54	48	
11	vor	55	137	102	68	68	64	
	nach	63	147	100	75	68	65	
12	vor	65	90	90	87	80	72	
	nach	55	112	123	84	80	75	
Mittel-werte	vor	68,8 ±11,6	116,1 ±27,8	105,7 ±24,9	86,4 ±23,4	81,7 ±22,3	70,0 ±18,5	
	nach	62,2 ± 6,9	122,5 ±19,5	104,4 ±23,4	86,8 ±19,6	74,4 ±13,2	71,6 ±11,3	
	α	9,8	41,9	88,3	95,8	34,8	77,9	

Tab. 2: Nüchternblutzuckerwerte und Glucosetoleranz unter antikonzeptioneller Behandlung.
(Signifikanz liegt vor, wenn $\alpha \leq 5$)

Die Glucosetoleranz ist unauffällig wie besonders die 2-Stundenwerte zeigen: sie liegen sowohl vor als auch nach oraler Kontrazeption bei etwa 86 mg/100 ml.

3.2 Basale und reaktive Insulinsekretion

Die basale Insulinsekretion vor und nach Einnahme des antikonzeptionellen Steroids ist ebenfalls nicht verschieden. Vor Einnahme des Östrogen-Gestagen-Gemischs liegen sie bei 19,2 Mikro E/ml, 3 Monate später bei 20,1 Mikro E/ml. Auch bei Betrachtung der einzelnen Probanden in Bezug auf ihre Nüchterninsulinspiegel sind keine wesentlichen Abweichungen zu erkennen. Vergleiche dazu Tabelle 3 und Abbildung 4.

Betrachtet man dagegen die reaktiven Insulinspiegel nach Applikation von 100 g Traubenzucker, so sind hier deutliche Unterschiede sichtbar: bereits der 30-Minutenwert für Insulin liegt etwa 20 Mikro E/ml höher als der Wert vor Einnahme der " Pille ". Nach 2 Stunden liegt der Insulinwert bei 86 Mikro E/ml gegenüber dem Ausgangswert von 57 Mikro E/ml. Auch nach 3 und 4 Stunden finden sich unter Einnahme des Ovulationshemmers signifikant erhöhte Insulinspiegel.

Die als Maß für die Insulinausschüttung nach oraler Belastung berechneten Integralflächen aus den Einzelwerten und dem dazugehörigen Zeitpunkt verdeutlichen diesen Unterschied: die Insulinflächen nach 3-monatiger Einnahme des Kontrazeptivums sind gegenüber der

Pat. Nr.		0	30	60	120	180	240	min
1	vor	26,5	74,0	48,5	45,5	49,0	19,0	/uE/ml
	nach	27,0	105,0	80,0	40,5	35,5	26,0	
2	vor	10,0	53,5	28,0	11,0	13,5	14,0	
	nach	11,0	85,5	147,0	160,0	41,5	40,0	
3	vor	15,5	78,5	75,0	56,0	27,0	17,5	
	nach	14,0	117,5	105,5	60,0	25,0	10,0	
4	vor	16,0	33,0	35,0	22,0	24,0	27,0	
	nach	18,5	90,0	78,5	82,5	68,5	37,5	
5	vor	17,5	69,5	70,0	65,0	32,5	24,0	
	nach	16,5	64,5	72,5	51,0	41,0	41,0	
6	vor	14,0	72,5	122,5	135,0	160,0	23,0	
	nach	15,5	84,5	130,0	145,0	69,0	68,5	
7	vor	16,5	49,0	59,0	46,0	56,0	36,0	
	nach	15,5	53,0	109,0	115,0	124,0	100,5	
8	vor	20,5	122,5	110,0	54,0	34,0	28,0	
	nach	19,5	176,5	169,5	96,0	56,5	48,0	
9	vor	28,0	156,0	128,0	90,5	48,5	30,5	
	nach	40,0	172,0	164,5	135,0	45,5	40,5	
10	vor	19,5	96,0	58,5	36,5	24,5	22,0	
	nach	18,5	104,0	65,0	54,0	38,0	22,0	
11	vor	19,0	50,0	93,5	36,0	20,0	18,0	
	nach	20,0	91,0	43,5	34,5	32,0	20,0	
12	vor	27,0	83,5	94,0	86,0	51,5	34,5	
	nach	25,0	75,0	120,0	62,5	82,0	40,0	
Mittel-werte	vor	19,2 ±5,5	78,2 ±34,0	76,8 ±33,0	57,0 ±33,9	45,0 ±38,7	24,5 ±6,9	
	nach	20,1 ±7,6	101,6 ±38,2	107,5 ±40,1	86,3 ±43,2	54,8 ±27,7	41,2 ±24,0	
	α	41,5	0,36	2,17	5,74	39,8	1,63	

Tab. 3 : Insulinsekretion im OGTT vor und nach 3-monatiger Anwendung von Äthinylöstradiol/Norgestrel
(Signifikanz liegt vor, wenn $\alpha \leq 5$)

Pat. Nr.		0	30	60	120	180	240	min
1	vor	6,4	4,6	1,7	0,8	0,1	5,7	
	nach	1,3	2,5	0,6	10,0	1,2	4,1	
2	vor	0,3	0,0	1,4	3,9	16,5	14,0	
	nach	0,7	0,7	0,6	1,5	10,0	2,3	
3	vor	2,9	1,3	1,1	1,1	26,3	38,7	
	nach	0,8	0,4	0,4	0,6	15,6	29,5	
4	vor	0,2	0,0	0,2	0,0	0,2	0,6	
	nach	3,2	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	
5	vor	2,6	3,1	0,0	0,0	0,7	0,6	
	nach	0,5	0,4	0,4	0,5	10,0	4,6	
6	vor	10,0	10,0	1,3	0,3	0,5	0,6	
	nach	7,2	1,3	0,0	3,0	2,2	3,4	
7	vor	5,4	10,0	0,6	0,9	10,0	10,0	
	nach	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
8	vor	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	nach	6,1	1,3	0,4	0,0	0,2	0,2	
9	vor	7,4	0,3	0,5	2,4	3,5	10,0	
	nach	6,9	11,6	11,7	7,5	2,3	43,5	
10	vor	3,6	5,8	1,8	0,8	2,6	3,4	
	nach	5,4	2,3	0,4	0,4	8,5	8,9	
11	vor	1,0	0,3	0,0	0,0	0,2	4,9	
	nach	0,8	0,9	3,1	5,0	12,4	5,4	
12	vor	0,6	0,6	0,5	0,0	0,0	1,5	
	nach	0,6	0,4	0,4	0,6	0,7	0,4	
Mittel-werte	vor	3,4	3,0	0,7	0,9	5,1	5,5	
		$\pm$3,3	$\pm$3,8	$\pm$0,7	$\pm$1,2	$\pm$8,4	$\pm$10,9	
	nach	2,8	1,8	1,5	2,4	5,6	7,5	
		$\pm$2,8	$\pm$3,2	$\pm$3,3	$\pm$3,4	$\pm$5,4	$\pm$14,0	
	d	53,5	45,7	42,5	12,9	79,1	51,1	

Tab. 4 : Wachstumshormonspiegel unter oraler Glucosebelastung (100 g oral) vor und nach 3 monatiger Anwendung eines Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gemischs.
(Signifikanz liegt vor, wenn $d \leq 5$)

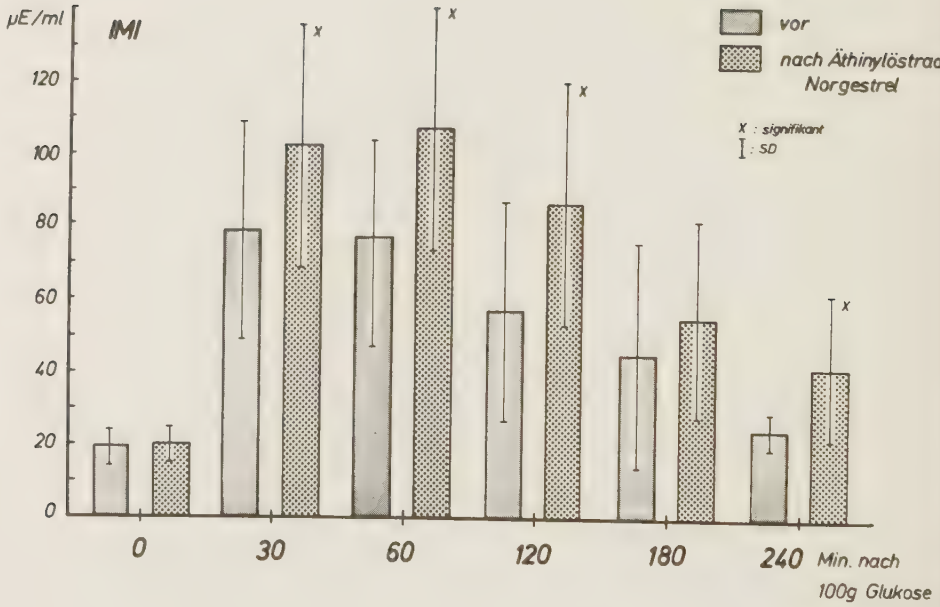


Abbildung 4: Insulinsekretion (Mittelwerte mit Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung vor und nach 3-monatiger Anwendung eines Östrogen-Gestagen-Gemischs (n = 12).

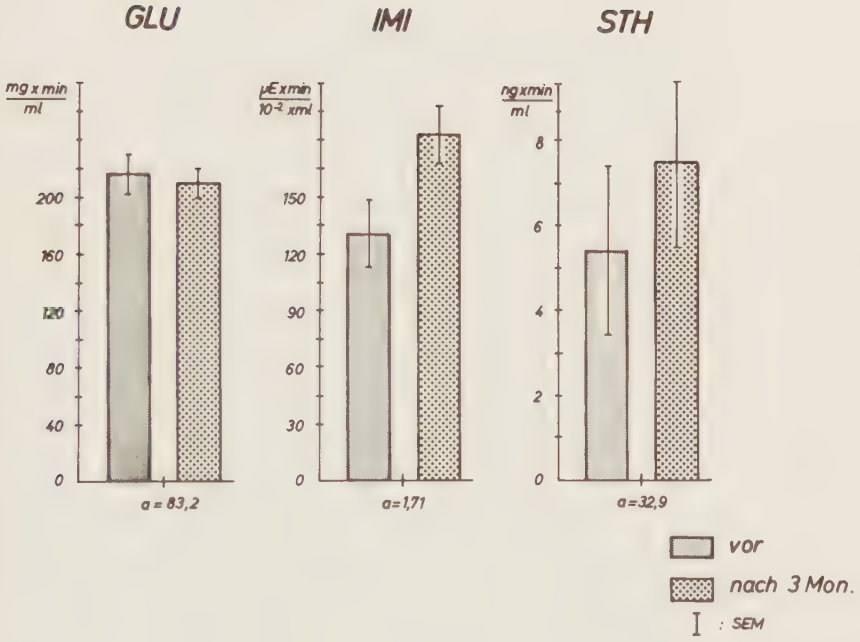


Abbildung 5: Integralflächen unter oraler Glucosebelastung für Glucose (GLU), Insulin (IMI) und Wachstumshormon (STH) vor und nach 3-monatiger Anwendung eines antikonzeptionellen Steroids (Äthinylöstradiol-Norgestrel).

Ausgangssituation bei den unbehandelten Probandinnen signifikant größer (s. Abbildung 5).

3.3. Wachstumshormonspiegel vor und nach oraler Glucosebelastung

Die Wachstumshormonspiegel weisen ein sehr unterschiedliches Verhalten auf. Liegen die Ausgangswerte relativ hoch, (z.B. Patientinnen Nr. 1,6,9) kommt es unter Applikation von Traubenzucker spätestens nach etwa 60 Minuten zu einem Absinken der Spiegel. 1 oder 2 Stunden nach Gabe des Traubenzuckers steigen die Spiegel für Wachstumshormon in unterschiedlicher Weise wieder an. Bei den Patientinnen Nr. 5, 6, 8, 9, 10, 11 liegen die 4 - Stundenwerte unter Anwendung des antikonzeptionellen Steroids höher als im unbehandelten Zustand. Bei den restlichen 6 Probandinnen liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. Betrachtet man die Mittelwerte für das Wachstumshormon, so erkennt man bei den einzelnen Zeitpunkten keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Ausgangssituation. Die für das Wachstumshormon berechneten Integralflächen scheinen nach Einnahme des Ovulationshemmers größer, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch zu erfassen (s. Abbildung 5).

4. DISKUSSION

Seit WAINE et al. (1963) erhöhte Blutzuckerspiegel bei Patientinnen unter Einahme von Ovulationshemmern beobachteten, haben sich zahlreiche Autoren mit der Frage des Einflußes von antikonzeptionellen Steroiden auf den Glucosestoffwechsel befaßt. Die Aussagen, die im wesentlichen auf Messungen des Nüchternblutzuckers und des oralen oder intravenösen Glucosetoleranztests basieren (selten Insulin- oder Wachstumshormonbestimmungen) divergieren außerordentlich (s. dazu Kapitel 1.2.4.). Einer der Gründe für diese Divergenzen ist sicherlich in einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Gruppe (Alter, Gewicht, familiäre Diabetesbelastung) zu sehen. Bei Frauen, die in der Familienanamnese einen Diabetes mellitus aufweisen, fallen Glucosebelastungstests nach Einnahme von Ovulationshemmern signifikant stärker pathologisch aus als bei Frauen, die frei von Diabetesbelastung sind (BECK und WELLS, 1968, PETERSON et al., 1966). Unterschiede finden sich weiterhin bei der Interpretation der Testergebnisse.

Bei der kritischen Sichtung der Untersuchungsergebnisse aus der Literatur ist besonders darauf zu achten, ob sich in dem methodischen Anteil der Arbeiten Angaben über Alter, Gewicht, Familienanamnese und Dauer der Einnahme von antikonzeptionellen Sterioden finden. In der vorliegenden Untersuchung wurde darauf geachtet, daß die Pro-

bandinnen sich etwa in einer Altergruppe befinden, daß sie ein normales Körpergewicht hatten und daß die Familienanamnese frei von Stoffwechselerkrankungen war. Sichtet man anhand dieser Kriterien die vorliegende Literatur, so lassen sich folgende Ergebnisse ableiten: der Nüchternblutzucker wird bei Stoffwechselgesunden durch Ovulationshemmer nicht wesentlich beeinträchtigt. Nach oraler Gabe von Traubenzucker ist die Glucosetoleranz in einem bestimmten Prozentsatz vermindert. Bei Anwendung des intravenösen Glucosetderanztestes ist dieser Effekt seltener nachzuweisen. Die peripheren Insulinspiegel liegen bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, deutlich höher als in den Kontrollgruppen.

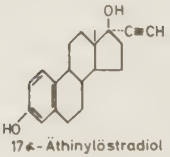
Bei kurzfristiger Anwendung führt das in der vorliegenden Arbeit untersuchte antikonzeptionelle Steroid (ein Äthinylöstradiol - Norgestrel- Gemisch) nicht zu einer Beeinträchtigung des Nüchternblutzuckers und der Glucosetoleranz bei oraler Stimulation. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den von anderen Autoren erhobenen (BECK und WELLS, 1969, VERMEULEN und Mitarbeiter, 1970). WYNN und DOAR (1966) beobachteten bei 106 Frauen, die unterschiedliche Kombinationspräparate anwandten, 19 mal einen pathologischen Ausfall des oralen Glucosetests. Die Ursache für diese Diskrepanz mögen einmal in einer unterschiedlichen Interpretation der Testergebnisse liegen, zum anderen auch in der Zusammensetzung der Versuchskollektive. Neben der Normalgewichtigkeit der Probandinnen wurde in der vorliegenden Arbeit besonders

Wert auf eine unauffällige Eigen- und Familienanamnese in Bezug auf eine diabetische Stoffwechselerkrankung gelegt. Dagegen wurde nach 3-monatiger Anwendung von Sequilar^{R} eine gestörte Dynamik der Insulinsekretion beobachtet, die sich besonders in erhöhten Insulinspiegeln 2 und 3 Stunden nach oraler Gabe von Glucose zeigt. Ähnliche Veränderungen im Sinne einer Hyperinsulinämie wurden von anderen Autoren bei einer kurzfristigen Anwendung eines oralen Kontrazeptivums beschrieben (BECK und WELLS, 1969, GERHARDS und Mitarbeiter, 1973, HAUSMANN und Mitarbeiter, 1974, 1975, WYNN und DOAR, 1969).

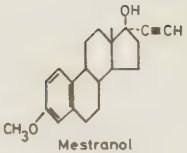
4.2. Einfluß von Östrogenen und Gestagenen auf die Insulin - Sekretion

Die theoretischen Grundlagen der hormonalen Kontrazeption hat HAMMERSTEIN (1970) dargestellt. Für kontrazeptive Zwecke werden heute zahlreiche synthetische Gestagene verwandt, die sich nicht nur in ihrer chemischen Struktur, sondern auch in ihrem biologischen Wirkungsspektrum unterscheiden (s. Abbildung 6). Es lassen sich 2 Gruppen unterscheiden, die " 19 - Nor - Steroide ", die sich vom Testosteron ableiten (z.B. Norethindron, Norethynodrel, Norethistesteronacetat, Norgestrel, Äthynodiolacetat), und Progesteronderivate (z.B. Megestrolacetat, Chlormadinonacetat). Der Östrogenanteil der Ovulationshemmer besteht entweder aus Äthinylöstradiol oder aus dem 20 - 30 % weniger wirksamen Mestranol.

Östrogene



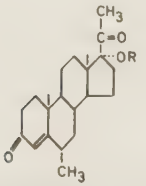
17α-Äthinylöstradiol



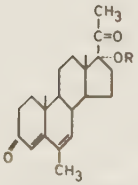
Mestranol

Gestagene

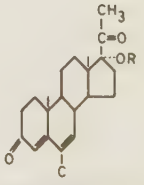
Progesteronderivate



Medroxyprogesteronacetat

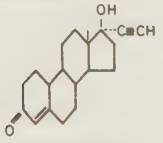


Megestrolacetat

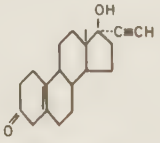


Chlormadinonacetat

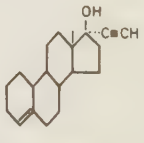
19nor-Steroide



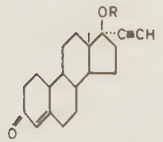
Norethindron



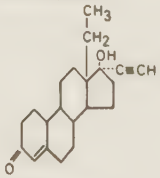
Norethynodrel



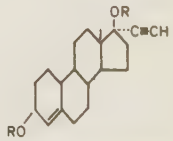
Lynestrenol



Norethisteronacetat



Norgestrel



Ethynodioldiacetat

Abbildung 6: Zur hormonalen Kontrazeption verwandte Östrogene und Gestagene

Die Östrogenkomponente in den hormonalen Kontrazeptiva beeinflußt den Kohlenhydratstoffwechsel. Zu dieser Annahme kommen zahlreiche Autoren. BUCHLER und WARREN (1966) beobachteten bei 11 von 14 mit Diäthylstilböstrol und Mestranol behandelten Frauen eine Verschlechterung der Glucosetoleranz im intravenösen Glucosetoleranztest. Weitere Autoren sahen ebenfalls im Östrogenanteil der Ovulationshemmer den entscheidenden Faktor für die Stoffwechselveränderungen (BECK und WELLS, 1969, DI-PAOLA et al., 1968 , JAVIER und Mitarbeiter, 1968). VERMEULEN und Mitarbeiter (1970) setzen die Erfahrung dagegen, daß Östrogene eher eine diabetische Stoffwechsellage verbessern. Zur weiteren Klärung der Frage, ob Östrogene oder Gestagene den Glucosestoffwechsel beeinflußen, wurden Tierversuche durchgeführt. THOMAS (1963) fand bei Ratten nach Gabe von Östradiol und Diäthylstilböstrol erhöhte Nüchternblutzuckerwerte. BECK und HOFF (1971) untersuchten an weiblichen Rhesusaffen die Wirkung von Östradiol und Progesteron auf die Glucosetoleranz und fanden nach intravenöser Gabe von Traubenzucker eine signifikante Erhöhung der Glucose- und Insulinspiegel im Serum.

Der Progesteron- Anteil führt ebenfalls zu Veränderungen im Glucosestoffwechsel. BECK und HOFF (1971) erreichten nach alleiniger Gestageninjektion im Tierversuch eine kompensatorische Mehrausschüttung von Insulin. HAGE[?] und Mitarbeiter (1972) fanden nach Gaben von Progesteron in isolierten Inselzellen von weiblichen Ratten einen erhöhten Insulingehalt. GOBERNA und Mitarbeiter er-

zielten bei der Ratte durch Progesterongabe eine Besserung einer durch subtotale Pankreatektomie verursachten diabetischen Stoffwechsellage. Aber nicht alle Gestagene, die mit zur hormonalen Kontrazeption eingesetzt werden, beeinflußen den Glucosestoffwechsel. VOIGT und LINDENMEYER (1972) setzten die vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit der chemischen Zusammensetzung des jeweilig verwandten hormonalen Kontrazeptivums in Beziehung und fanden einen interessanten Gesichtspunkt: keine Verschlechterung der Glucosetoleranzkurven sahen sie bei Kontrazeptiva vom Kombinationstyp, deren Gestagenanteil ein Progesteronderivat ist, und bei denen vom Sequentialtyp, unabhängig davon, ob der Gestagenanteil sich von Progesteron oder 19-Nortestosteron ableiten läßt.

Zur Frage, welchem Gestagen die beschriebene Wirkung zukommt, legten SPELLACY und Mitarbeiter (1973) zwei klinische Arbeiten vor, die als prospektive Studien angelegt waren. Sie gaben 53 Frauen 0,35 g Norethindron, ein 19-Nortestosteronderivat, und fanden nach 6 Monaten, daß diese Dosis sowohl den Blutzucker als auch das Serum-Insulin signifikant erhöht. Bei 42 Frauen, die Megestrol-Acetat, eine Progesteronderivat, zu sich nahmen, kam es im oralen Glucosetoleranztest zu keiner wesentlichen Änderung der Blutglucose und des Serum-Insulins.

Weiterhin ist anzunehmen, daß einige Gestagene, insbesondere Progesteron-Abkömmlinge, die Östrogenwirkung auf den Stoffwechsel verstärken. Ein solcher Effekt wurde von PAULSEN und Mitarbeitern (1962) für ein Abbauprodukt von Norethinodrel nachgewiesen.

DemUnterschied der chemischen Zusammensetzung der Kombinations- und Sequentialpräparate kommt bei der Auswirkung auf den Glucosestoffwechsel eine außerordentliche Bedeutung zu. Nicht der Typ des Ovulationshemmers, sondern die Art der Östrogen-Progesteron-Abkömmlinge ist für den Einfluß auf den Glucosestoffwechsel ausschlaggeben. Das untersuchte antikonzeptionelle Steroid (Sequilar ^{R}) enthält als Östrogenkomponente Äthinylöstradiol. Der Gestagenanteil besteht aus dem Testosteronabkömmling (" 19-Nor-Testosteron) Norgestrel. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Hyperinsulinämie unter diesem Steroidpräparat ist also Folge sowohl des Östrogen-Anteils als auch der Gestagen-Komponente.

4.3. Mechanismus der Wirkung auf den Glucosestoffwechsel

Wie dieser Effekt der Östrogen-Gestagen-Gemische auf den Glucosestoffwechsel zustande kommt, versuchte GERSHBERG (1964) zu erklären. Er glaubte, daß die Hormongemische zu einer vermehrten Plasma-Eiweißbindung von Insulin führen. Eine Zunahme der Eiweißbindung während oraler Kontrazeption ist beispielsweise für Cortisol und Thyroxin ja bekannt. GERSHBERG `s Annahme ist aber nicht gerechtfertigt, da gerade

Ovulationshemmer zu erhöhten Insulinspiegeln führen. Weiterhin wurde über eine Stimulation der ACTH-Sekretion ein insulinantagonistischer Cortisoleffekt angenommen. Diese Vermutung hat sich ebenfalls nicht bestätigt. PETERSON und Mitarbeiter (1966) konnten bei 61 Frauen, die mehrere Jahre unterschiedlich zusammengesetzte Kontrazeptiva nahmen, keine vermehrte Ausschüttung von Hydroxyketosteroiden im Urin nachweisen.

BUCHLER und WARREN (1966) vermuteten eine Behinderung der Glucoseabsorption im Darm, die zur Beeinträchtigung der Glucosetoleranz führt. Als Hinweis dafür sieht PLOTZ (1970) ein Überwiegen der pathologischen Kurven im oralen gegenüber denen im intravenösen Toleranztest. Bei diesen Überlegungen ist aber eine unterschiedliche " Wertigkeit " des oralen gegenüber dem intravenösen Glucosebelastungstest bei Beurteilung der Stoffwechsellage zu beachten (HAUSMANN und Mitarbeiter , 1973).

Wie schon erwähnt, fand die Mehrzahl der Autoren, die die Seruminsulinspiegel gemessen haben, bei regelrecht oder nur gering beeinflußter Glucosetoleranz erhöhte Insulinspiegel. Sie vermuten, daß hormonale Kontrazeptiva die Insulinproduktion des Pankreas steigern. Es ist anzunehmen, daß durch Östrogen-Gestagen-Gemische ein " Anti-Insulin-

Faktor " wirksam wird, der zu einer vermehrten Insulinausschüttung führt. BECK und WELLS (1969) meinen, nur diejenigen Patientinnen weisen eine Glucose-Intoleranz auf, bei denen die " Insulinresistenz " der Peripherie nicht mehr durch Zunahme der Insulinausschüttung kompensiert werden kann. Als Ursache für die " Insulinresistenz " sehen SPELLACY und Mitarbeiter (1972, 1973) eine vermehrte Sekretion von Wachstumshormon (STH) an. Da das STH insulinantagonistisch wirkt, erklären sie die Beeinträchtigung der Glucosetoleranz während der Einnahme von Ovulationshemmern mit einer vermehrten STH-Ausschüttung.

In der vorliegenden Arbeit konnte aber gezeigt werden, daß die Wachstumshormonspiegel unter Anwendung eines niedrig dosierten Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gemischs sich nicht signifikant verändern. Für die vermutete verminderte Insulinempfindlichkeit unter oraler Kontrazeption ist das Wachstumshormon in der vorliegenden Versuchsanordnung nicht verantwortlich zu machen. Tierversuche zur Frage von Stoffwechselwirkungen antikonzeptioneller Steroide gibt es, gemessen an der Zahl klinischer Arbeiten, nur wenige. LEI und YANG (1972) gaben weiblichen Sprague-Drawley-Ratten ein Östrogen (Mestranol) und ein Gestagen (Norethynodrel). Nach 4 Wochen ergab der orale Glucosetoleranztest bei den Mestranol-behandelten Tieren nur geringe Veränderungen, bei den Tieren dagegen die

Norethynodrel erhalten hatten, signifikante Blutzuckeranstiege. In einem zweiten Experiment fanden sich nach Mestranol eine signifikant niedrigere Glucoseaufnahme (^{14}C-Glucose) als nach Norethynodrel. In einer dritten Anordnung untersuchten sie den Abbau von Glucose zu CO_2, Fettsäuren und Glycerin im Fettgewebe und der Muskulatur der zuvor mit beiden Hormonen behandelten Ratten. Die Autoren sind der Ansicht, daß die verminderte Glucosetoleranz nach Behandlung mit kontrazeptiven Steroiden das Ergebnis einer verringerten Insulinempfindlichkeit im Fett- und Muskelgewebe ist. Sie fanden weiterhin, daß Norethynodrel die Glucosetoleranz vermindert und im Fettgewebe zu einer verminderten Aufnahme von oral zugeführter ^{14}C-Glucose führt. Mestranol beeinträchtigt die intestinale Resorption von radioaktiver Glucose. Eine in-vitro-Inkubation mit Insulin zeigte, daß die verminderte Kohlenhydrattoleranz auf einer verminderten Empfindlichkeit gegen Insulin beider Gewebe basiert. Ovulationshemmer können also die Empfindlichkeit des peripheren Gewebes gegen die Insulinwirkung vermindern.

Unbeantwortet bleibt die Frage, ob die bei Anwendung von Ovulationshemmern so bewiesene Resistenz im peripheren Gewebe gegen Insulin ein primäres oder sekundäres Phänomen ist. Möglicherweise führen die hormonal wirksamen Steroide direkt zu der beschriebenen Unempfindlichkeit des Muskel- und Fettgewebes und somit zur reaktiv gesteigerten Insulinsekretion. Es ist aber auch

denkbar, daß antikonzeptionelle Steroide die ß-Zelle zur vermehrten Insulinsekretion anregen. Die periphere Insulinresistenz wäre dann ein Mechanismus, um den Organismus vor Hypoglykämien zu schützen.

4.4. Folgerungen für die praktische Anwendung von Ovulationshemmern

Bei der stoffwechselgesunden Frau wird der Nüchternblutzucker und die Glucosetoleranz durch antikonzeptionelle Steroide nicht wesentlich beeinflußt. Eine gesteigerte reaktive Insulinsekretion ist jedoch besonders bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva, die als Gestagen-Komponente ein Testosteron-Derivat enthalten, nachweisbar. Es ist zu betonen, daß diese Veränderungen, selbst wenn sie signifikant sind, im Normbereich bleiben oder ihn nur unwesentlich überschreiten. Auch hat sich die Annahme, durch Langzeitbehandlung mit hormonal wirksamen Steroide beim " Glucosegesunden " könne ein klinisch manifester Diabetes ausgelöst werden, bisher nicht bestätigt. GARCIA (1968), der über große Erfahrungen verfügt, beobachtete selbst nach zehnjähriger Behandlung keinen einzigen Fall eines manifesten Diabetes mellitus.

Bei Frauen hingegen, die einen gestörten Glucosestoffwechsel im Sinne eines latenten Diabetes mellitus vermuten lassen (zu Beispiel bei Übergewicht, familiärer Diabetesbelastung, Hyperlipidämie, Leberzellverfettung) sollte vor Anwendung von Ovulationshemmern die

Glucosetoleranz überprüft werden. Bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva ist damit zu rechnen, daß in diesen Fällen die verminderte Insulinempfindlichkeit in der Peripherie durch Zunahme der Insulinsekretion nicht mehr kompensiert werden kann und ein latenter Diabetes mellitus eher manifest wird.

Die Frage, ob Ovulationshemmer den Glucosestoffwechsel bei Frauen mit einem manifesten Diabetes mellitus beeinflussen, wird unterschiedlich beantwortet (MENDNER , 1971, PETERSON und Mitarbeiter, 1966). Interessant sind Mitteilungen, nach denen unter Ovulationshemmern die Nierenschwelle für Glucose erniedrigt ist (BOTTERMANN , 1972).

Eine Zunahme der Glucosurie bei unveränderten Glucoseprofilen kann also eine Verschlechterung der diabetischen Erkrankung vortäuschen. Die Stoffwechselsituation sollte daher häufiger bei Diabetikerinnen überprüft und die Therapie einem eventuell erhöhtem Insulinbedarf angepaßt werden. Nach den bisherigen Ergebnissen stellt ein manifester Diabetes mellitus keine Kontraindikation von Antikonzeptiva dar. Frauen im gebärfähigen Alter, deren diabetische Stoffwechsellage mit einem Sulfonylharnstoff oder Biguanid behandelt wird, sollten Kontrazeptiva anwenden, da für die oralen " Antidiabetika " eine theratogene Wirkung nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Hinblick auf die " diabetogene Wirkung " der Schwangerschaft wird immer wieder vermutet, daß antikonzeptionelle Steroide einen ähnlichen Effekt auf den Glucosestoffwechsel haben.

Vor und nach 3-monatiger Anwendung eines Ovulationshemmers vom 2-Stufen-Typ (eines niedrig dosierten Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gemischs) wurden bei 12 Frauen unter oraler Glucosebelastung Wachstumshormon, Insulin und Blutzuckerwerte gemessen.

Weder die Nüchternblutzuckerspiegel noch die Glucosetoleranz sind unter Anwendung des antikonzeptionellen Steroidpräparates verändert. Dagegen liegen die reaktiven Insulinspiegel gegenüber den Ausgangswerten deutlich höher im Sinne einer Hyperinsulinämie. Zu dieser Störung der Insulinsekretion scheinen sowohl der Gestagen als auch der Östrogen-Anteil zu führen. Es wird vermutet, daß der Hyperinsulinismus Ausdruck einer verminderten Empfindlichkeit des peripheren Gewebes gegenüber Insulin ist.

Das Wachstumshormon - ein sogenannter Anti-Insulin-Faktor - ist für die beobachtete " Insulinresistenz - nicht verantwortlich. Die nach Gabe des Kontrazeptivums gemessenen Werte weichen nicht signifikant von den Ausgangswerten ab.

Frauen, die einen gestörten Glucosestoffwechsel im Sinne eines latenten Diabetes mellitus haben, sollten auf orale Kontrazeptiva verzichten, da unter einer solchen Medikation ein latenter Diabets mellitus manifest werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

Beck, P., S.A. Wells — Comparison to the mechanism underlying carbohydrate tolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during post-partum oral contraceptive steroid treatment. J. Clin. Endocr. 29, 807 - 818 (1969)

Beck, P., D.L. Hoff — Estriol modification of the effects of progesterone and human chorionic somatomammotropin on glucose tolerance and plasma insulin in rhesus monkeys. Diabetes 20 , 271 - 275 (1971)

Beck, P., S.A. Wells — Plasma insulin responses to glucose in normal and subclinical women treated with oral contraceptive agents. Diabetes 17, 307 - 308 (1968)

Bottermann, P. — Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer. Internist (Berl.) 13 (1972), 293

Breddin, K. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Thrombozytenaggregation bei Gefäßerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 93, 1555 (1968)

Brehm, H. — Wenig Pille - wenig Probleme Ärztl. Praxis 22 , 3245 (1970)

Brehm, H. — Circulation, blood coagulation, and clinical observations during hormonal supression of ovulation Intern. J. Fertil. 9 , 45 (1964)

Buchler, E., J. Warren — Effects of estrogen on glucose tolerance Amer.J.Obstec. Gyn. 95, 479 - 483 (1966)

Carol, W., E. Hempel G. Klinger, S. Bünning — Der Einfluß der zyklischen Ovosiston^{R} Therapie auf die Plasmalipidfraktionen freies Cholersterin, Gesamtcholesterin und die Phospolipide Endokrinologie 57 , 108 (1970)

Di-Paola, G. F. Puchulu, R. Nicholson, M. Marti — Oral contraceptives and carbohydrate. Amer. J. Obstec.Gyn. 101, 206 - 216 (1968)

Dölle, W. — Pille und Leber
Fortbildungskurs prakt.Gastroent.
Karger, Basel-München-New York
2, 1 (1970)

Förster, H., M. Haslbeck, C.A. Geser, H. Mehnert — Blutglukose und Seruminsulin nach oraler Applikation von Glukose und Stärkesirup in unterschiedlicher Konzentration .
Diabetologia 6, 482 (1970)

Food and Drug Administration — Report on Enovid[R]
J.amer.Ass. 185, 776 (1963)

Garcia, R.E. — Medical and metabolic effects of oral contraceptives and their implications .
Clin. Obstest. Gynec. 11 (1968) 669

Gerhards, E., U. Lachnit, E. Schillinger, R. Gaude — Metabolic effects of a combination of dl-norgestrel and ethinylestradiol in humans.
Arzneim.-Forsch. 23, 779 - 784 (1973)

Gerhsberg, H. — Glucose tolerance in women receiving an ovulatory suppressant.
Diabetes 13, 4 378 - 381 (1964)

Goberna,R., K.H. Voigt, R.D. Fußgänger, H. Laube, E. F. Pfeiffer — Effect of the synthetic progestin chlor

Goodrich, S.M., E.J. Wood — Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnany or during oral contraceptive therapy.
Amer. J. Obstet.Gynec. 90, 740 (1964)

Hager, D. R.H. Georg, J.W. Leitner, P. Beck — Insulin secretion and content in isolated rat pancreatic islets following treatment with gestional hormones. Endocrinology 91 (1972), 977

Haller, J. — Ovulationshemmung durch Hormone Georg Thieme, Stuttgart (1965)

Hales, C.N., P.J. Randle — Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. J. 88, 137 - 146 (1963)

Hammerstein, J. — Theoretische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption. Med. Klinik 65 (1970) 1279

Hausmann, L.,K.M. Goebel, D. Klähn, H. Kaffarnik — Insulin- und Proinsulin-Sekretion bei Anwendung antikonzeptioneller Steroide Klin.Wschr. 53,853 (1975)

Hausmann, L.,J. Groll, H. Kaffarnik — Die Wirkung von unterschiedlich zusammengesetzten Kontrazeptiva auf Insulinsekretion und Kohlenhydrat-Toleranz. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 80, 1269 - 1272 (1974)

Hausmann, L., K.M. Goebel, D. Klähn, H. Kaffarnik — Insulin- und Proinsulin-Sekretion bei Anwendung antikonzeptioneller Steroide. Klin.Wschr. 53, 853 - 860 (1975)

Hausmann, L. — Radioimmunologische Insulinbestimmung für die Klinik. Diagnostik

Javier, Z., H. Gershberg, M. Hülse — Ovulatory suppressant, estrogens and carbohydrate metabolism. Metabolism 17, 443, (1976)

Kaffarnik, H., H. Lehnert, J.G. Meyer-Bertenrath, P. Zöfel, R. Karsznia — Untersuchung der Plasmalipide vor und nach 6-monatiger Behandlung mit Ovulationshemme Klin.Wschr. 48, 439 (1970)

Kirchhoff, J. Haller — Klinische Erfahrungen mit einer ovulationsunterdrückenden Östrogen-Gestagen-Kombination. Med. Klinik 59, 681 (1964)

Lei, K.Y., M.G.Yang — Oral contraceptives, norethynodrel and mestranol: effects on glucose tolerance tissue uptake of glucose U - 14 C and insulin sensivity. Proceed soc. expermen.Biol. 141, 130 - 136 (1972)

Melani, F., H.Ditschuneit, K.M. Bartelt, H. Friedrich, E.F. Pfeiffer — Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. Klin.Wschr. 43, 1000 (1965)

Mendner, U. — Zur Frage der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetikerinnen durch Ovulationshemmer. Med.Welt (Stuttg.) 22 N.F. (1971) 828

Molinatti, G.M., F. Massarra, F. Pennisi, G.A. Scasellati, E. Strumia, L. Vancher — Radioimmunoassay of growth hormone. J.Nuc.Biol.Med. 13, 26 (1969)

Morgan, C.R. — Human growth hormone immunoassay: two antibody method using ^{125}I tracer. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121 (1966) 62

Ockner, R.K., C.S. Davidson — Hepatic effect of oral contraceptives New England J.Med. 276, 331 (1967)

Paulsen, C.A.,R.B. Leach, J. Lanmann, N. Goldston, W.D. Maddock, C.G. Heller — Inherent estrogenity of norethindrone and norethynodrel. Comparison with other synthetic progestins and progesterone. J.clin. Endoc. 22 (1962) 1033

Pehrson, S.L.	Oral contraceptives and glucose tolerance. Acta obstet. gynec. 49 (1970) 249
Peterson, W.F., M.W. Steel, R.V. Coyne	Analysis of the effect of ovulatory suppressants on glucose tolerance. Am. J. Obst. Gyn. 95, 484 - 488 (1966)
Pincus, G.	zitiert nach 12 Advance Chemistry 44, 177 (1964)
Pienky, W.J.	Beeinflussen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten. Inaugural-Diss. Frankfurt (1968)
Plotz, E.J.	Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide Geburtsh.Frauenheilk. 3, 193 -211 (1970)
Quabbe, H.J.	Modifikation der radioimmunologischen Insulinbestimmung nach Hales und Randle. Diabetologica 5, 101 (1969)
Sabel, G.H., R.F. Kirk	Biliary stasis after Mestranol-Norethindrone ingestions. Obstet. Gynec. 31, 375, (1968)
Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk	The effect of the progesterone ethynodrel diacetate on glucose, insulin and growth hormone after six months` treatment. Acta endor. (Kbh.) 70 (1972), 373
Spellacy, W.N., R.E. Newton, W.C. Buhi, S.A. Birk	Carbohydrate and lipid studies during six months` treatment with megestrol acetate. Amer.J. Obst. Gyn. 116, 1074 - 1078 (197
Spellacy, W.N.	A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives. Amer. J. Obst. Gyn. 104, 448 - 460 (1969
Spellacy, W.N., W.C. Buhi, R.P. Bendel	Growth hormone and glucose levels after one year of combination-type oral contraceptive treatment. Int. J. Fertil. 14, 51 - 55 (1969)

Spellacy, W.N., M.S. Buhi, S.A. Birk, B.S. McCreary
Metabolic studies in women taking norethindrone für 6 months time. Fertil.Steril. 24, 419 - 425 (1973)

Spellacy, W.N., W.C. Buhi, C.E. Spellacy, L.E. Moses, J.W. Goldzieher
Glucose, insulin and growth hormone studies in long-term users of oral contraceptives. Amer.J.Obst.Gyn. 106, 173 - 182 (1970)

Starup, J., J. Date, T. Deckert
Serum insulin and intravenous glucose tolerance in oral contraceptives. Acta endocr. (Kbh.) 58 (1968) 537

Thomas, J.A.
Modification of glucagon - induced hyperglycemia by various steroidal agents. Metabolism 12 (1963) 207

Vermeulen, A.,R.Daneels, M. Thiery
Effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. Diabetologia 6, 519 - 523 (1970)

Voigt, K.O., D. Lindenmeyer
Stoffwechselwirkungen oraler Contrazeptiva Der Gynäkologe 5, 141 - 149 (1972)

Waine, H., E.H. Frieden, H.I. Caplan, T. Cole
Metabolic effects of Enovid in rheumatoid patients. Arthr. and Rheum. 6, (1963) 796

Waldhäusl, W., A. Beringer, W. Schneider
Die Beeinflussung der Glukosetoleranz und der Plasmainsulin-Konzetration durch Ovulationshemmer. Geburtsh. und Frauenheilk. 29, 611 (1969)

Wilbert, L., T. Hillmer, W. Hunstein, P. Reisert, U. Kaboth, W. Creutzfeld
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normalwerte Dtsch.med.Wschr. 94, 844 (1969)

Wynn, V.,J.W.H.Doar, G.L. Mills
Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels. Lancet II, 720 (1966)

Yalow, R.S., S.A. Berson — Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods Nature 21, 1648 (1959)

Yen, S.S.C., P.Vela — Effects of contraceptive steroids on carbohydrate metabolism. J. clin. Endocr. 28 (1968) 1564

LEBENSLAUF

Am 22. Dezember 1937 wurde ich in Celle als Tochter des Dr. med. vet. F.-H. Hirte und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Greve geboren.

1944 - 1950	Besuch der Volksschule in Celle
1950 - 1958	Besuch der Kaiserin-Auguste-Victoria-Schule in Celle, dort Abitur am 1. März 1958
1958 - 1962	Vorklinisches Studium an der Philipps-Universität Marburg
1962 - 1965	Klinisches Studium an der Philipps-Universität Marburg
13.12.1965	Staatsexamen
1966 - 1970	Medizinalassistentenzeit an der Med. Uniklinik Marburg, der Kinder-Uniklinik Marburg, der Chirurgischen Uniklinik Marburg und der Frauen-Uniklinik Marburg
4.8.1970	Bestallung als Ärztin
1971 - 1975	Längere Vertretungen in Geismar (Dr. Peters), Borken Bez. Kassel (Dr. Mosler), Marburg (Dr. Braun), Fronhausen/Lahn (Dr. Wigand), und Cölbe/Marburg (Dr. Turner).

Am 1.1o.1966 heiratete ich Herrn Dr. med. Langbehn, aus der Ehe gingen die Kinder Jan, Dirk und Anne-Kristin hervor.

Seit 1. Juli 1976 arbeite ich in der internistischen Praxis meines Mannes mit.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Vorklinik: Bücher, Dimroth, Hensel, Kessel, Mahr, Mattes, Niessing, Oksche, Petry, Pirson, Rollhäuser, Seidel, Schmitz, Walcher.

Klinik: Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Dittrich, Dölle, du Mesnil, Eggstein, Exner, Gedigk, Gerok, Groß, Hamm, Häuser, Hildebrandt, Huber, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Martini, Marx, Neubauer, Nieth, Oehme, Overbeck, Roger, Salfeld, Siegert, Siess, Schleyer, Schmied, Schölmerich, Spiegelberg, Streicher, Straub, Schwaiger und Würterle.